

中西药结合三步序贯法用于异位妊娠药物保守性治疗的临床观察

邱勇华^{1,2} 刘二秀³ 李丽¹ 刘燕¹ 杨柳¹ 熊员焕⁴

摘要 目的 观察应用甲氨蝶呤加米非司酮加中药宫外孕方三步序贯法治疗异位妊娠的临床疗效及安全性。**方法** 250 例均为 2010 年 1 月—2014 年 12 月南昌大学附属赣州医院和瑞金市妇幼保健院采用药物保守性治疗的异位妊娠患者,根据所采用的治疗方法分为观察组和对照组。对照组 97 例单用西药甲氨蝶呤加米非司酮,观察组 153 例第 1 天给予甲氨蝶呤 50 mg/m² 肌肉注射 1 次,第 2~6 天给予米非司酮 150 mg/日口服 5 天,第 7 天起给予中药宫外孕方加味,每天 1 剂,水煎服。观察两组患者的临床症状,检测血绒毛膜促性腺激素(β -hCG)、孕酮、盆腔包块,比较两组治疗效果;观察两组患者的口腔溃疡、胃肠道反应等并发症情况,监测血细胞、肝、肾功能,比较两组不良反应发生率。治愈后行子宫输卵管造影检查评估输卵管功能,比较两组输卵管通畅率。**结果** (1)观察组血 β -hCG 转阴时间和盆腔包块消失时间分别为(16.70 $\pm$ 5.88)天、(4.34 $\pm$ 1.15)周,明显短于对照组[(22.31 $\pm$ 3.35)天和(5.80 $\pm$ 0.80)周],两组比较,差异均有统计学意义(t 分别为 -7.476、-9.982, $P < 0.01$)。观察组治愈 150 例,治愈率为 98.0% (150/153),对照组治愈 71 例,治愈率为 73.2% (71/97),两组比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 35.730$, $P < 0.01$)。(2)观察组输卵管通畅 136 例,通畅率为 90.7% (136/150),对照组输卵管通畅 56 例,通畅率为 78.9% (56/71),两组比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.879$, $P < 0.05$)。(3)不良反应发生率:胃肠道反应观察组 22.0% (33/150),对照组 22.1% (15/71);肝功能轻度受损观察组 9.3% (14/150),对照组 8.5% (6/71);口腔溃疡观察组 8.0% (12/150),对照组 7.0% (5/71);白细胞减少观察组 2.0% (3/150),对照组 2.8% (2/71),两组比较差异均无统计学意义($\chi^2 = 0.022$ 、0.046、0.062、0.145, $P > 0.05$)。**结论** 中西药结合三步序贯法对有生育要求的异位妊娠患者可能是一种更安全而有效的治疗方法。

关键词 异位妊娠;甲氨蝶呤;米非司酮;中药;三步序贯法

Chinese Herbs Combined Three-stage Sequential Therapy for Conservative Treatment of Ectopic Pregnancy QIU Yong-hua^{1,2}, LIU Er-xiu³, LI Li¹, LIU Yan¹, YANG Liu¹, and XIONG Yuan-huan⁴

1 Department of Reproductive Medicine, Affiliated Ganzhou Hospital of Nanchang University, Jiangxi (341000); 2 Medical Department, Graduate School of Nanchang University, Nanchang (330006); 3 Department of Obstetrics and Gynecology, Ruijin Maternal Child Health Care Hospital, Jiangxi (342500); 4 Department of Obstetrics and Gynecology, Jiangxi Provincial People's Hospital, Nanchang (330000)

ABSTRACT Objective To observe the clinical efficacy and safety of three-stage sequential therapy [(methotrexate + mifepristone + Gongwaiyun Recipe (GR))] for conservative treatment of ectopic pregnancy. **Methods** Recruited were 250 ectopic pregnancy patients, who received conservative treatment at Affiliated Ganzhou Hospital of Nanchang University and Ruijin Maternal & Child Health Care Hospital from January 2010 to December 2014. They were assigned to the observation group (153 cases) and the control group (97 cases) according to different treatment methods used. Patients in the control group were treated with Western medicine only (methotrexate + mifepristone). Those in the observation

基金项目:江西省赣州市指导性科技计划项目(No. GZ2014ZSF161)

作者单位:1.南昌大学附属赣州医院生殖医学科(江西 341000);2.南昌大学研究生院医学部(南昌 330006);3.江西省瑞金市妇幼保健院妇产科(江西 342500);4.江西省人民医院妇产科(南昌 330000)

通讯作者:熊员焕, Tel: 0797-8089046, E-mail: xiongyuanhuan@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.09.1051

group were intramuscularly injected with methotrexate 50 mg/m² at day 1. Then they took mifepristone 150 mg per day from day 2 to day 6, once per day for 5 successive days. Afterwards they took modified GR decoction from day 7, one dose per day. Clinical symptoms of all patients were observed. Blood levels of β -hCG and progesterone were detected. Pelvic mass was examined in order to compare the curative effects between the two groups. Complications such as oral ulcer and gastrointestinal reactions were observed. Blood cells, hepatic and renal functions were monitored. The incidence of adverse reactions was compared between the two groups. Fallopian tube function was assessed by hysterosalpingography after healing. The fallopian tube patency rate was compared between the two groups. Results (1) The blood β -hCG negative conversion time was (16.70 $\pm$ 5.88) days and the mass disappearance time was (4.34 $\pm$ 1.15) weeks in the observation group, obviously shorter than those of the control group [(22.31 $\pm$ 3.35) days, (5.80 $\pm$ 0.80) weeks, $t = -7.476, -9.982; P < 0.01$] in the control group. The cure rate was 98.0% (150/153) in the observation group, and it was 73.2% (71/97) in the control group, with statistical difference ($\chi^2 = 35.730, P < 0.01$). (2) The fallopian tube patency rate was 90.7% (136/150) in the observation group and 78.9% (56/97) in the control group, with statistical difference between the two groups ($\chi^2 = 5.879, P < 0.05$). (3) The incidence of adverse reactions: The incidence of gastrointestinal reactions was 22.0% (33/150) in the observation group and 22.1% (15/71) in the control group. The incidence of mild gastrointestinal reactions was 9.3% (14/150) in the observation group and 8.5% (6/71) in the control group. The incidence of oral ulcer was 8.0% (12/150) in the observation group and 7.0% (5/71) in the control group. The incidence of leukopenia was 2.0% (3/150) in the observation group and 2.8% (2/71) in the control group. There was no statistical difference in these indices aforesaid between the two groups ($\chi^2 = 0.022, 0.046, 0.062, 0.145; P > 0.05$). Conclusion Chinese herbs combined three-stage sequential therapy might be a safer and more effective treatment for ectopic pregnancy patients who had requirement for pregnancy.

KEYWORDS ectopic pregnancy; methotrexate; mifepristone; Chinese herbs; three-stage sequential therapy

异位妊娠是妇科常见病之一,同时也是妇科最常见的急腹症,其发病率逐年上升且有年轻化趋势,极大地影响妇女的生殖健康和生命安全。以往异位妊娠多采用手术治疗,随着诊断水平的提高和医务人员对异位妊娠的高度重视,使得异位妊娠早期诊断成为可能,从而为药物保守性治疗提供了前提条件,尤其是对于需要保留生育功能的年轻患者,采用安全有效的药物保守性治疗可以免除手术痛苦,最大限度地保留输卵管正常解剖与功能,从而有更多的受孕机会。2010 年 1 月—2015 年 6 月,笔者对有生育要求的异位妊娠患者采用中西药结合三步序贯法方案,取得了较好的治疗效果,现总结如下。

资料与方法

1 诊断标准 符合《临床诊疗指南妇产科学分册》^[1]异位妊娠诊断标准:(1)停经或虽无停经但有异常阴道出血及不同程度腹痛;(2)B 超检查宫内未见妊娠囊而一侧附件有包块,部分伴子宫直肠窝有液性暗区;(3)血绒毛膜促性腺激素(β -hCG)高于正常值。

(4)阴道后穹窿穿刺抽出不凝血。

2 纳入标准 (1)符合异位妊娠诊断标准且有生育要求者;(2)生命体征平稳,无明显活动性内出血;(3)超声显示附件包块直径 ≤ 4 cm;(4)肝、肾功能正常,白细胞计数 $> 4.0 \times 10^9/L$,血小板 $> 100 \times 10^9/L$;(5)患病以来未接受同类药品及相关治疗者;(6)有长期随诊的条件;(7)自愿参加本研究,并签署知情同意书。

3 排除标准 (1)异位妊娠但无生育要求者;(2)腹腔内出血量多,血流动力学不稳定;(3)合并宫内妊娠。

4 一般资料 250 例均为南昌大学附属赣州医院和瑞金市妇幼保健院采用药物保守治疗异位妊娠患者,根据患者自愿的原则分为中西药结合三步序贯法(观察组)153 例,甲氨喋呤(MTX)加米非司酮治疗(对照组)97 例。入组后未按医嘱用药或自行要求手术治疗者,予以剔除,不列入分组统计。两组年龄、停经时间、包块大小、血 β -hCG 等比较(表 1),差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	停经天数 (d)	包块大小 (cm)	β -hCG (IU/L)
观察	153	25.04 $\pm$ 2.90	48.52 $\pm$ 3.76	3.33 $\pm$ 0.50	1 224.84 $\pm$ 924.04
对照	97	24.93 $\pm$ 2.71	48.86 $\pm$ 3.11	3.19 $\pm$ 0.40	1 288.63 $\pm$ 710.55
<i>t</i>		0.275	-0.728	0.696	-0.580
<i>P</i>		0.783	0.467	0.487	0.563

5 用药方法 对照组采用甲氨蝶呤 50 mg/m² 肌肉注射 1 次加米非司酮口服 150 mg/d。观察组第 1 天甲氨蝶呤 50 mg/m² 肌肉注射 1 次,第 2~6 天给予米非司酮 150 mg/d 口服,用药第 7 天起给予中药宫外孕方^[2] 加味,三步序贯用药。无包块者用 I 号方:丹参 9 g 桃仁 9 g 元胡 9 g 赤芍 9 g,B 超提示有心血管搏动者加蜈蚣 2 条。有包块者用 II 号方:丹参 9 g 赤芍 9 g 桃仁 9 g 三棱 4 g 莪术 4 g 蜈蚣 2 条,每日 1 剂水煎服。血 β -hCG 下降幅度每 3 天 <30% 者,可重复应用甲氨蝶呤每周 1 次,甲氨蝶呤用药总量不超过 200 mg/m²。血孕酮 >4 ng/L 者,可重复应用米非司酮 5 天。

6 观察项目及检测方法

6.1 临床症状 每天严密观察血压、脉搏等生命体征并记录。注意观察腹痛及阴道出血、肛门坠胀等临床表现。

6.2 血 β -hCG 每 3 天检测 1 次,直至正常(<3.0 mIU/mL)^[3]。

6.3 血孕酮 每周检测 1 次,直至 <2 ng/mL。

6.4 盆腔包块 每周 B 超检查 1 次,直至包块完全消失。

7 不良反应

7.1 临床并发症 每天注意观察是否有口腔溃疡、胃肠道不适等并发症。

7.2 血细胞 每周检测 1 次。

7.3 肝、肾功能 每周检测 1 次。

8 疗效判定 参照参考文献[4]制定。治愈:血 β -hCG 降至正常,腹痛阴道出血等临床症状消失,病灶消失,月经恢复。失败:治疗过程中血 β -hCG 持续不降或升高,病灶不缩小或增大,腹痛加剧有内出血的征象。

9 输卵管功能评估 所有患者于治愈后月经干净 3~7 天行子宫输卵管造影,评估输卵管功能,观察患侧输卵管通畅程度。

10 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 *t* 检验,计数资料用百分率表示,采用 χ^2 检验, *P* < 0.05 为差

异有统计学意义。

结 果

1 两组疗效比较(表 2) 观察组 153 例中治愈 150 例,失败 3 例,治愈率为 98.0%(150/153);对照组 97 例中治愈 71 例,失败 26 例,治愈率为 73.2%(71/97)。两组治愈率比较,差异有统计学意义($\chi^2=35.730, P<0.01$)。与对照组比较,观察组血 β -hCG 转阴时间及盆腔包块消失时间明显更短,差异均有统计学意义(*t* 分别为 -7.476、-9.982, *P* < 0.01)。

表 2 两组患者血 β -hCG 转阴时间及盆腔包块消失时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血 β -hCG 转阴时间(天)	盆腔包块消失时间(周)
观察	150	16.70 $\pm$ 5.88*	4.34 $\pm$ 1.15*
对照	71	22.31 $\pm$ 3.35	5.80 $\pm$ 0.80

注:与对照组比较,**P* < 0.01

2 两组输卵管通畅情况比较 观察组 150 治愈后行子宫输卵管造影,其中 136 例示患侧输卵管通畅,通畅率为 90.7%(136/150);对照组 71 例治愈后行子宫输卵管造影,其中 56 例示患侧输卵管通畅,通畅率为 78.9%(56/71)。两组输卵管通畅率比较,差异有统计学意义($\chi^2=5.879, P<0.05$)。

3 两组不良反应比较 观察组胃肠道反应 22.0%(33/150),肝功能轻度受损 9.3%(14/150),口腔溃疡 8.0%(12/150),白细胞减少 2.0%(3/150);对照组则分别为 22.1%(15/71)、8.5%(6/71)、7.0%(5/71)、2.8%(2/71)。两组不良反应率比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别为 0.022、0.046、0.062、0.145, *P* > 0.05)。

讨 论

国内外治疗异位妊娠的常用药物有甲氨蝶呤、米非司酮及中药等^[5],探讨疗效好、不良反应小的最佳治疗方案成为临床关注的热点。甲氨蝶呤加米非司酮联合用药成功率高于单用甲氨蝶呤治疗^[6],也高于单用米非司酮治疗^[7]。但如果单纯以西药治疗,胚胎死亡后从输卵管蜕膜剥脱不能排出,以瘀血的形式阻塞输卵管,形成粘连,容易引起不孕^[8]。中西药联合治疗异位妊娠是药物保守治疗的一种趋势。

异位妊娠的危险性在于异位的胚胎或滋养细胞持续发育生长,导致输卵管妊娠破裂出血,从而危及患者

生命。药物治疗异位妊娠的关键是杀死异位妊娠的胚胎和滋养细胞。甲氨蝶呤能抑制二氢叶酸还原酶,干扰二氢叶酸还原四氢叶酸,使 DNA 合成受阻,抑制滋养细胞增殖^[9]。米非司酮能促使黄体迅速萎缩从而致使胚囊死亡^[10]。中医学认为异位妊娠属于少腹血瘀证,其病机为少腹瘀滞,气血失调,冲任不畅,治当活血化瘀为主^[11]。宫外孕 I 号方和 II 方中丹参、桃仁、赤芍活血化瘀,莪术、三棱消癥散结,元胡行气止痛,蜈蚣杀胚消癥全方合用可以改善局部血液循环,抑制血小板聚集,促进血凝块的分解和吸收,促使包块吸收消散,减轻病灶周边的粘连,有利于输卵管再通和功能的恢复^[12]。理论上应用甲氨蝶呤联合米非司酮加中药,即中西药联合运用,作用可以互补,但用药的时机十分关键,如果 3 药同时应用,米非司酮可使绒毛及蜕膜组织较早发生变性、坏死、脱落,绒毛组织与蜕膜组织剥离,血运受到破坏,进而影响甲氨蝶呤抑制滋养细胞增殖作用的发挥^[13]。尤其是在治疗初期,异位妊娠胚胎尚处发育期,过早使用活血中药可引能起孕卵着床部位蜕膜出血、包块增大、盆腔积液增多、腹痛加重,甚至输卵管妊娠破裂,导致治疗失败。

中西药结合三步序贯法是一种更为合理的方案。单次甲氨蝶呤给药,再配伍中等剂量的米非司酮持续给药,然后再用中药,从药理学的角度看,是杀胚剂和抑胚剂配伍,先用杀胚剂甲氨蝶呤灭活绒毛胚胎的活性,再用抑胚剂米非司酮持续抑制绒毛胚胎的生长,直到绒毛胚胎坏死^[14]。在西药强效杀胚后,再进一步活血化瘀、消癥杀胚,可减少包块内出血,同时促进包块及盆腔内积液的吸收,使被堵塞的输卵管恢复通畅,对身体无不良反应。序贯给药的方式符合药代动力学特点,一方面可以避免甲氨蝶呤因受到米非司酮对胎盘屏障影响出现的进入组织药量减少的问题;另一方面,紧随而来的米非司酮对妊娠附属物的破坏又可以进一步引起已被甲氨蝶呤损伤的胚胎组织缺血缺氧,强化疗效。本组采用中西药三步序贯法治疗方案治愈率达 98.04%,较甲氨蝶呤加米非司酮联合用药疗效显著,而且治愈时间明显缩短、输卵管通畅率明显提高。

总之,中西药三步序贯法治疗异位妊娠安全、有效,特别对需要生育的患者,可作为临床首选的治疗方

案,值得临床进一步推广应用。

参 考 文 献

- [1] 曹泽毅主编. 临床诊疗指南妇产科学分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 44-47.
- [2] 刘敏如, 谭万信主编. 中医妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 460-467.
- [3] 黄英源, 邓敏端, 赵翠柳, 等. 动态监测血清 β -绒毛膜促性腺激素对异位妊娠早期诊断的价值[J]. 南方医科大学学报, 2006, 26(6): 844-846.
- [4] 汪萍萍. 中药宫外孕 II 号方配合甲氨蝶呤及米非司酮治疗异位妊娠的疗效观察[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(9): 2260-2261.
- [5] 欧俊, 吴效科. 异位妊娠的治疗现状[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2003, 19(5): 309-312.
- [6] 王丽丽, 朱新群, 宋晓霞. 4 种方案保守治疗异位妊娠疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(11): 1167-1169.
- [7] 周秀芬, 徐运川. 米非司酮联合甲氨蝶呤保守治疗异位妊娠临床疗效观察[J]. 安徽医科大学学报, 2010, 45(4): 591-592.
- [8] 刘文娥, 张植军. 宫外孕 2 号方加味联合甲氨蝶呤保守治疗异位妊娠 98 例临床观察[J]. 中医药导报, 2009, 15(5): 13-15.
- [9] 杨雪, 谭笑梅. 氨甲喋呤治疗异位妊娠的疗效比较及适应症选择[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(35): 5072-5073.
- [10] 于秀丽. 米非司酮联合甲氨蝶呤治疗输卵管妊娠 101 例分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2007, 23(5): 390.
- [11] 和平, 王春环. 中西医结合保守治疗异位妊娠 50 例临床观察[J]. 云南中医中药杂志, 2009, 30(4): 16-17.
- [12] 林瑞芳. 中西医结合保守治疗异位妊娠 78 例[J]. 甘肃中医学院学报, 2011, 28(4): 42.
- [13] 田大彤, 杨际春. 氨甲喋呤序贯应用注非司酮治疗异位妊娠疗效比较[J]. 中国生育健康杂志, 2010, 21(6): 329-330.
- [14] Gazvani MR, Emery SJ. Mifepristone and methotrexate: the combination for medical treatment of ectopic pregnancy [J]. Am J Obstet Gynecol, 1999, 180(6 Pt 1): 1599.

(收稿: 2015-09-27 修回: 2016-04-28)